

高血圧疾患における血漿 calcitonin gene-related peptide (CGRP) の臨床的検討

山内 一 曉 島本 和 明 増田 敦

札幌医科大学医学部内科学第2講座 (主任: 飯村 攻教授)

Clinical Studies on Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) in Patients with Various Hypertensive Diseases

Kazuaki YAMAUCHI, Kazuaki SHIMAMOTO and Atsushi MASUDA

Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical University School of Medicine,

(Chief: Prof. O. IIMURA)

ABSTRACT Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a potent endogenous vasodilator in humans, and has been reported to be localized in peripheral nerve fibers distributed in the cardiovascular system. Thus, CGRP is considered as a modulator of peripheral vascular tone.

In this study, in order to investigate the pathophysiological role of CGRP in hypertensive diseases, plasma CGRP levels (pCGRP) were evaluated in patients with essential hypertension (EHT, $n=31$; WHO I-II), primary aldosteronism (PA, $n=13$), pheochromocytoma (Pheo, $n=4$) and normotensive subjects (Control, $n=25$), using a sensitive radioimmunoassay previously established in our laboratory. The effects of chronic treatment with Ca^{++} antagonist (manidipine 20mg/day) or α_1 -blocker (bunazosin 3mg/day) on pCGRP were studied in 11 cases of EHT. pCGRP were also measured after adrenalectomy in 5 cases of PA.

EHT showed significantly higher pCGRP compared with Control. Significant positive correlations were observed between both systolic and diastolic blood pressures and pCGRP in the combined group of EHT and Control. In 6 EHT, pCGRP decreased significantly after 2 weeks administration of manidipine simultaneously with a marked blood pressure fall. A significant decrease of pCGRP was also observed after 2 weeks treatment with bunazosin in 5 EHT. In secondary hypertension, in spite of their clear differences in humoral factors such as plasma renin activity, plasma catecholamine level or plasma aldosterone concentration, both PA and Pheo showed significantly higher pCGRP compared with Control. No significant difference in pCGRP was observed among EHT, PA and Pheo. pCGRP markedly decreased after adrenalectomy accompanied with a significant fall in blood pressure in PA.

Thus, it was suggested in this study that the increased pCGRP observed in EHT, PA and Pheo are a secondary, compensatory reaction to elevated blood pressure.

(Received July, 1994 and accepted September 2, 1994)

Key words: Calcitonin gene-related peptide, Essential hypertension, Pheochromocytoma, Primary aldosteronism.

1 緒 言

血圧は主に心拍出量と末梢血管抵抗により規定され、

これらはまた、各種の神経・体液性因子、さらには血液粘性、血管の内径や弾性、循環血液量、血管の反応性などにより調整される。このような各種因子の中でも

血圧調節上における交感神経系の意義はことさら大きいものがあると考えられている。

一方、最近では、心血管系において、古典的交感、副交感神経系とは異なる非アドレナリン、非コリン作動性神経の存在することが明らかとなり、この神経の伝達物質として、強力な血管拡張作用を有するカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP) が挙げられている。CGRP は、1981 年 Rosenfeld *et al.*¹⁾ によりラットカルシトニン遺伝子の解析からその存在がまず推測され、次いで、これが 37 個のアミノ酸よりなるペプチドで中枢神経系から末梢まで生体に広く分布すること¹⁻³⁾ が明らかにされた。CGRP は骨吸収や⁴⁾、胃酸分泌の抑制⁵⁾、インスリン感受性の低下、糖生成の亢進を介した糖代謝への影響^{6,7)} などの作用を有するが、他方、心、血管系に対しては強力な血管拡張作用を持ち⁸⁻¹¹⁾、末梢血管の血流量や血圧の調節に大きな役割を担っていると考えられている。しかし、これらの詳細は未だ明らかでなく、ことさら各種高血圧症における CGRP の病態生理学的意義を検討した成績は少ない。

そこで本研究では、教室で開発した、CGRP の高感度で特異的な radioimmunoassay (RIA)¹²⁾ を用い、まず、本態性高血圧患者と二次性高血圧である原発性アルドステロン症および褐色細胞腫患者で本物質の血漿内濃度を計測し、次に、薬物や手術治療による降圧後のそれらの変動を検討し、高血圧症における CGRP の病態生理学的意義を明らかにしようとした。

2 対象と方法

2.1 対 象

未治療の WHO I, II 期本態性高血圧患者 31 例 (男性 20 例, 女性 11 例, 48.4 ± 2.3 歳, mean \pm SEM), 原発性アルドステロン症患者 13 例 (男性 7 例, 女性 6 例, 46.2 ± 3.3 歳), 褐色細胞腫患者 4 例 (男性 2 例, 女性 2 例, 40.2 ± 4.8 歳) を対象とした。一方、心血管系の異常、肝・腎機能障害、内分泌・代謝性疾患のない正常血圧者 25 例 (男性 20 例, 女性 5 例, 41.5 ± 3.3 歳) を正常対照群とし比較検討した。

2.2 採血条件および方法

以上の対象例はいずれも当科に入院し無投薬, Na 120 mEq/day, K 75 mEq/day の一定食摂取下で、本態性高血圧患者および正常血圧者は入院 2 週間後の血圧が安定した時期、二次性高血圧患者は 1~2 週後の病態が安定した時期、それぞれに、以下の検索を施行した。すなわち、早朝空腹時 30 分以上の安静臥床後、血

液 7 ml を肘静脈よりプラスチック注射筒にて採取した。検体は直ちに ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) (1.2 mg/血漿 1 ml) と aprotinin (500 KIU/血漿 1 ml) を含む試験管に移し、遠心分離により血漿を得た¹²⁾。得られた血漿は抽出・測定まで -40°C にて冷凍保存した。

また、本態性高血圧患者 6 例 (男性 4 例, 女性 2 例, 44.4 ± 1.2 歳) では、上述の早朝空腹安静臥床下の採血後から Ca^{++} 拮抗薬 (Ca^{++} channel blocker) である manidipine 20 mg/day (1 日 1 回朝食後) を 2 週間投与し、投与 14 日目の早朝空腹安静臥床下に投薬前と同様の手順で採血した。また、本態性高血圧患者 5 例 (男性 3 例, 女性 2 例, 57.4 ± 4.4 歳) では α_1 -遮断薬 (α_1 -receptor blocker) である bunazosin 3 mg/day (1 日 3 回分服) の 2 週間投与後、同様に採血を施行した。一方、原発性アルドステロン症患者 5 例では、副腎腫瘍摘除後 4~6 週の、術前に比し有意に血圧の低下を認めた安定期に、再度同様の方法で採血した。上記の採取血漿検体の CGRP 濃度はいずれも次に述べる測定方法により計測した。なお、二次性高血圧患者の血漿ノルエピネフリン値 (PNE) の測定には高速液体クロマトグラフィー-THI 法を応用した、全自動 catecholamine 測定装置 (Toyosoda 社製 HLC-825 CA)¹³⁾ を用い、血漿レニン活性 (PRA) は Haber *et al.*¹⁴⁾ の変法による RIA 法により測定した。

2.3 血漿 CGRP 濃度測定法

血漿 CGRP 値の測定は教室で開発された、既報の高感度で特異的な RIA 法¹²⁾ によった。血漿検体からの抽出法としては、血漿 2.5 ml に 1 N 塩酸 0.5 ml を加え酸性化したのち、80% methanol 5 ml と 0.1% trifluoroacetic acid (TFA) 5 ml で洗浄活性化した Sep-Pak C_{18} cartridge (Waters 社, Milford, MA, USA) に添加し、ついで 0.1% TFA 5 ml にて除蛋白後、methanol-water-TFA (79:20:1) 混合溶液にて抽出、 56°C air stream で蒸発乾固した。これを assay buffer (1% ウシ血清アルブミンと 10 mM EDTA を含む 50 mM phosphate buffer, pH 7.4) 250 μl に再溶解し RIA に供した。CGRP の RIA には、標識抗原として Amersham 社 (Buckinghamshire, UK) 製の ^{125}I -His-CGRP を用い、抗体には同社の抗ヒト CGRP 抗血清を使用した。また、標準物質としては、合成ヒト CGRP (ペプチド研究所、箕面) を使用した。試料および標準物質は、assay buffer を加えて 200 μl とし、これに assay buffer で希釈した抗血清 100 μl を加え、 4°C で 24 時間孵置後、assay buffer で溶解した

1500 cpm の標識抗原 100 μ l を加え、4 $^{\circ}$ C で更に 72 時間孵置した。孵置後の遊離 125 I-CGRP と抗体結合 125 I-CGRP の分離には 2 抗体-polyethylene glycol 法を用いた。すなわち、assay buffer にて 20 倍に希釈した 100 μ l の抗家兎 γ -globulin 山羊抗体 (栄研化学、東京) と 100 倍に希釈した非免疫家兎血清 (栄研化学、東京) 100 μ l をそれぞれ加え、4 $^{\circ}$ C、12 時間孵置した後、12.5% polyethylene glycol 250 μ l を加えて更に 4 $^{\circ}$ C、20 分間孵置した。ついで、3000 rpm で 20 分間遠心分離し、上清を吸引後、沈澱物の放射活性を autogamma counter (Compugamma 1282) (LKB Wallac 社、Vallingby, Sweden) で測定した。なお、標準曲線の作製と検体濃度の算出にあたっては、標準物質を含まない assay buffer のみの tube をコントロール (Bo) とし、各 tube の沈澱物のカウント (B) とコントロール tube の比を B/Bo% として表現した。本法は、Fig. 1 にみる様に、2 pg/tube \sim 500 pg/tube の間で良好な標準曲線を示し、calcitonin, katalcalcin, bradykinin, angiotensin II, 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) などとの交叉性は認められず、CGRP と約 50% のアミノ酸相同性を有し CGRP と類似の作用を示すペプチドのアミリン¹⁵⁻¹⁷⁾ とのわずか (<0.1%) な交叉をみるのみの高感度で特異性の高い RIA 法である。

2.4 統計学的検討方法

測定値は、平均 \pm 標準誤差 (mean \pm SEM) として表わした。推計学的な有意差の検討には、paired data

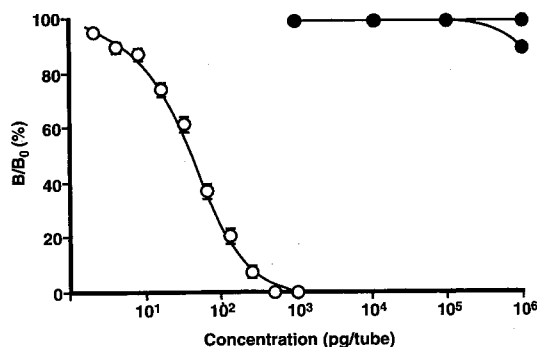


Fig. 1 The standard curve of the radioimmunoassay for CGRP. Open circles with SE bars indicate various concentrations of CGRP standard. Closed circles show different concentrations of calcitonin, katalcalcin, bradykinin, angiotensin II and atrial natriuretic peptide, which showed no crossreactivity with CGRP except very high concentration (1 mg/tube) of amylin (shaded circle).

に対して Student の t 検定を、また、3 群以上の群間の有意差検定には一元配置分散分析を用いた。各群の相関の検討には linear regression analysis を用い、全検討を通し統計学的有意水準を $p < 0.05$ とした。

3 結果

3.1 高血圧各群と対照群の血圧値の比較

本態性高血圧患者 31 例 ($157.9 \pm 2.2/95.1 \pm 1.4$ mmHg), 原発性アルドステロン症患者 13 例 ($160.5 \pm 3.8/96.5 \pm 2.3$ mmHg) および褐色細胞腫患者 4 例 ($168.0 \pm 5.1/94.5 \pm 4.3$ mmHg) の血圧の平均値は、正常対照者 25 例のそれ ($127.7 \pm 5.1/74.6 \pm 2.9$ mmHg) に比し、当然ながら有意に高かったが、高血圧 3 群間では血圧値に有意な差は認められなかった。

3.2 本態性高血圧患者の血漿 CGRP 値

3.2.1 本態性高血圧患者と正常対照者における血漿 CGRP 値の検討

正常対照者と、本態性高血圧患者の血漿 CGRP 濃度を Fig. 2 に示す。正常対照者の血漿 CGRP の平均値は 18.2 ± 1.1 pg/ml であった。これに対し、本態性高

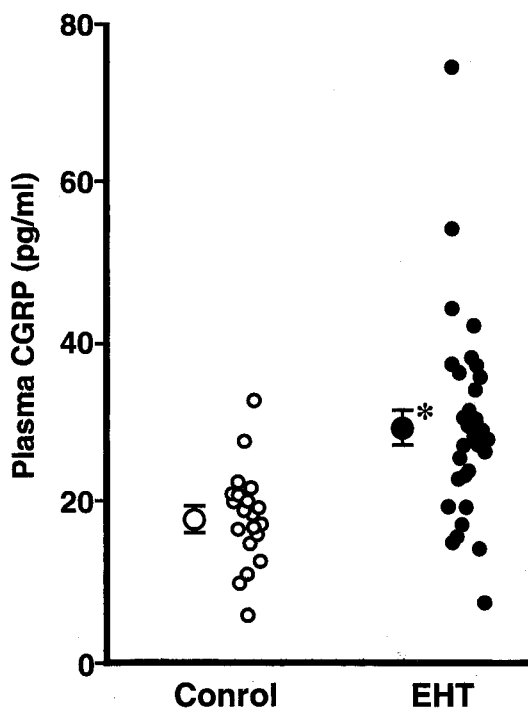


Fig. 2 Comparison of plasma CGRP levels between normotensive controls (Control, $n=25$) and essential hypertensives (EHT, $n=31$). * $p < 0.05$ vs Control.

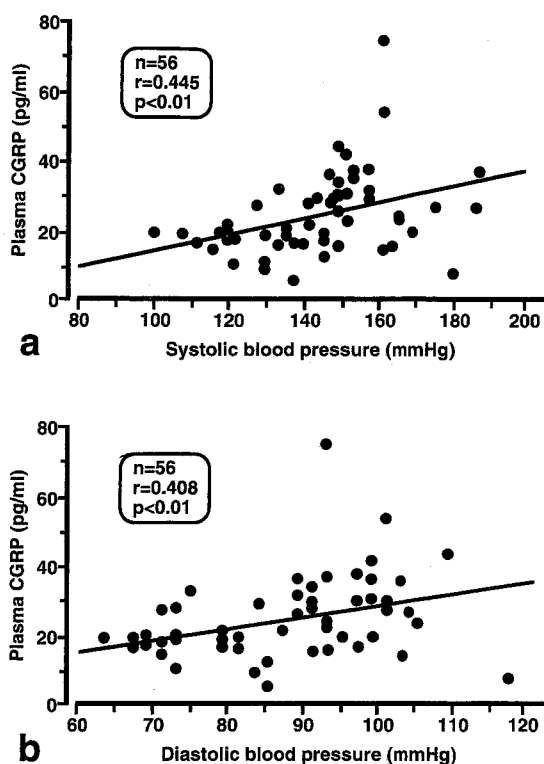


Fig. 3 Correlation between plasma CGRP levels and systolic (a) or diastolic (b) blood pressure in normotensive controls and essential hypertensives.

血圧患者のそれは 30.3 ± 2.3 pg/ml と、正常対照者に対し有意 ($p < 0.05$) な高値であった。また、この両群を合わせて血圧と血漿 CGRP 値の相関を検討すると、血漿 CGRP 値と収縮期血圧 ($n=56$, $r=0.445$, $p < 0.01$) および拡張期血圧 ($n=56$, $r=0.408$, $p < 0.01$) の間には、いずれも有意な正相関が認められ (Fig. 3 (a) (b))、血圧高値例ほど血漿 CGRP 値も高値を示すことが明らかとなった。

3・2・2 本態性高血圧患者の血漿 CGRP 値におよぼす Ca^{++} 拮抗薬、 α_1 -遮断薬の影響

本態性高血圧患者 6 例に Ca^{++} 拮抗薬 (manidipine 20 mg/day) を投与したところ、投与 2 週間後に、血圧は投与前の $154.7 \pm 3.4/94.2 \pm 2.2$ mmHg から $122.7 \pm 2.3/79.3 \pm 1.4$ mmHg へ有意 ($p < 0.01$) に低下した。一方、血漿 CGRP 値は、manidipine 投与前の 33.5 ± 2.5 pg/ml から投与後 10.3 ± 1.8 pg/ml へと有意 ($p < 0.01$) な減少をみた (Fig. 4)。また、本態性高血圧患者 5 例における α_1 -遮断薬 (bunazosin 3 mg/

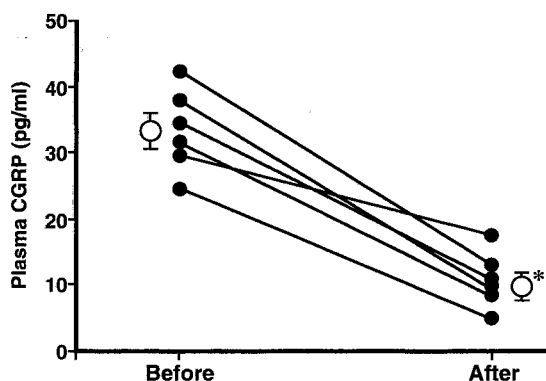


Fig. 4 The changes in plasma CGRP levels after 2 weeks administration of manidipine in 6 essential hypertensives. Open circles with SE bars indicate mean \pm SEM, $n=6$, * $p < 0.05$ vs before manidipine treatment.

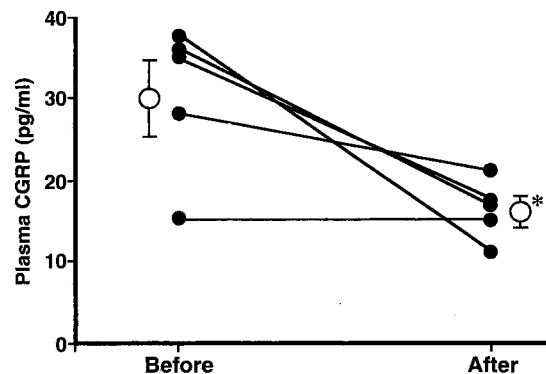


Fig. 5 The changes in plasma CGRP levels after 2 weeks administration of bunazosin in 5 essential hypertensives. Open circles with SE bars indicate mean \pm SEM, $n=5$, * $p < 0.05$ vs before bunazosin treatment.

day) 投与 2 週間で、血圧は投与前の $153.6 \pm 2.4/96.4 \pm 2.5$ mmHg から投与後 $137.2 \pm 2.6/82.8 \pm 3.6$ mmHg へ、また、血漿 CGRP 値は投与前の 30.6 ± 4.2 pg/ml から投与後 15.9 ± 1.6 pg/ml へと、いずれも有意 (いずれも $p < 0.05$) に低下した (Fig. 5)。

Fig. 6 は Ca^{++} 拮抗薬投与前後と α_1 -遮断薬投与前後を一括し、本態性高血圧患者での収縮期血圧の変化度 (a) および拡張期血圧の変化度 (b) と、血漿 CGRP 値の変化度との相関を示したものである。血漿 CGRP 値の変化度と収縮期血圧の変化度には明らかな相関をみなかったが、拡張期血圧の変化度との間には有意な相関 ($n=11$, $r=0.744$, $p < 0.05$) が認められた。

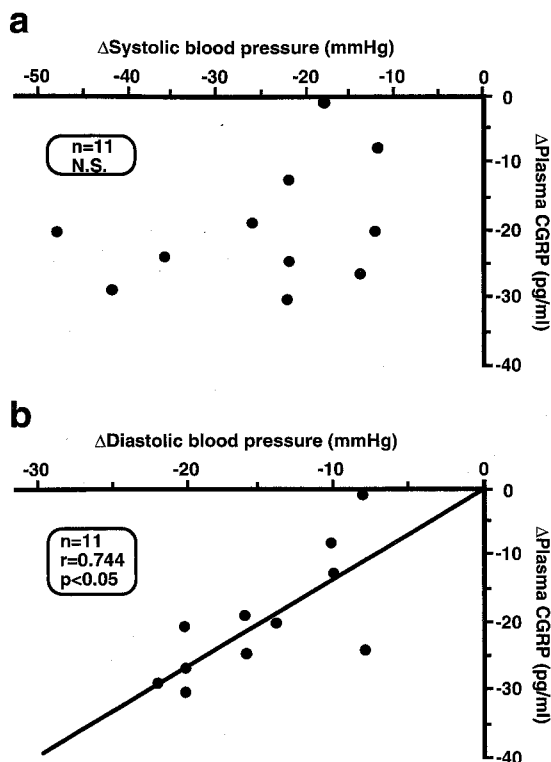


Fig. 6 Correlation between changes in plasma CGRP levels (Δ plasma CGRP) and those in systolic (a) or diastolic (b) blood pressure after administration of manidipine or bunazosin in essential hypertensives.

3.3 原発性アルドステロン症患者と褐色細胞腫患者の血漿 CGRP 値

3.3.1 原発性アルドステロン症患者と褐色細胞腫患者の血漿 CGRP 値の検討

原発性アルドステロン症患者および褐色細胞腫患者の血漿 CGRP 値は、前者 45.6 ± 6.0 pg/ml、後者のそれは 49.9 ± 5.6 pg/ml と正常対照者の 18.2 ± 1.1 pg/ml に比し、ともに有意 (いずれも $p < 0.05$) な高値を示し、さらに、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症患者と本態性高血圧患者の血漿 CGRP 値を比較すると、本態性高血圧患者の値がやや低くはなるが、血圧値と同様、これら高血圧疾患 3 群間には、有意差は認められなかった (Fig. 7)。

一方、当然の成績といえるが、褐色細胞腫患者の PNE は 1871 ± 780 pg/ml と異常高値を示し、また、原発性アルドステロン症患者の PRA は 0.12 ± 0.07 ng/ml/hr と正常下限を下回る低値となっていた。褐色細胞腫と原発性アルドステロン症の比較では、前者の PRA (2.10 ± 0.58 ng/ml/hr)、PNE (1871 ± 780 pg/ml)

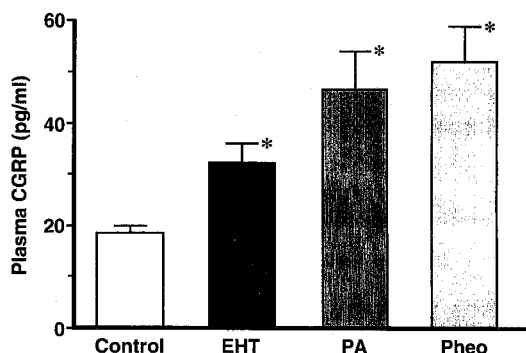


Fig. 7 Plasma CGRP levels in normotensive subjects (Control, $n=25$), patients with essential hypertension (EHT, $n=31$), patients with primary aldosteronism (PA, $n=13$) and patients with pheochromocytoma (Pheo, $n=4$). * $p < 0.05$ vs Control.

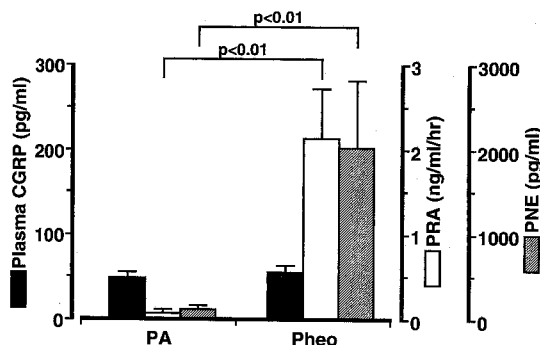


Fig. 8 Comparisons of plasma CGRP levels, plasma renin activity (PRA) and plasma norepinephrine (PNE) concentrations between patients with primary aldosteronism (PA, $n=13$) and those with pheochromocytoma (Pheo, $n=4$).

はいずれも後者のそれぞれ (PRA; 0.12 ± 0.07 ng/ml/hr, PNE; 103.0 ± 19.2 pg/ml) より有意 ($p < 0.01$) に高かった (Fig. 8)。しかし、上記のごとく両者の間で血漿 CGRP 濃度には差を認めず、これらの差異は血漿 CGRP との間に何らの相関も示すものではなかった。

3.3.2 原発性アルドステロン症における副腎腫瘍摘除術後の血漿 CGRP 値

原発性アルドステロン症患者 5 例の検討では、血圧は術前 $156.8 \pm 9.5/99.6 \pm 4.3$ mmHg から術後 $141.2 \pm 3.6/92.4 \pm 2.0$ mmHg へと有意 ($p < 0.05$) に低下し、ほぼ正常化した。一方、Fig. 9 に示す様に、血漿 CGRP 値も術前の 53.0 ± 11.2 pg/ml から術後 20.3 ± 4.7 pg/ml へと有意 ($p < 0.05$) に低下し、術後は正常対照群と差を認めなくなった。

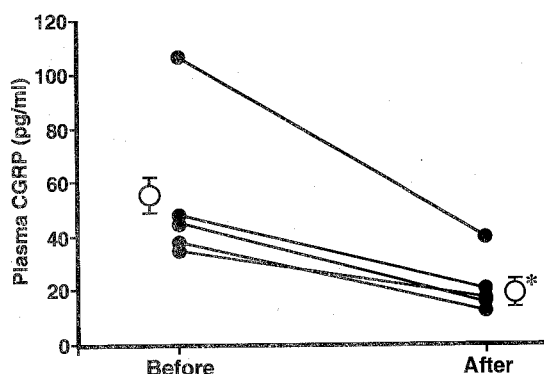


Fig. 9 The Changes in plasma CGRP levels after adrenalectomy in the 5 patients with primary aldosteronism. Open circle with SE bar indicates mean \pm SEM, $n=5$, * $p<0.05$ vs before adrenalectomy.

4 考 察

ラット甲状腺髄様癌細胞を継代培養する過程で、カルシトニン産生能が10分の1以下に低下すると、カルシトニン mRNA の減少と、これよりは150~250塩基大きい未知の mRNA が増加することがまず報告された¹⁻³⁾。次いで、カルシトニン遺伝子が一旦転写された後、組織特異的な alternative splicing により、甲状腺ではカルシトニンが、また、神経系では主に CGRP が発現することが明らかにされた³⁾。CGRP が発見された当初はその生理学的意義は全く不明であったが、その後は逐次以下のような所見が報告されるようになった。すなわち、CGRP はカルシトニンとはアミノ酸配列のみならず、体内分布や生理作用も相違する。抗 CGRP 抗体を使用した免疫組織学的検索からは、CGRP 様免疫活性を有する神経は中枢から末梢に分布する^{18,19)}。この分布はことさら心臓および血管周囲に高密度で、血中の CGRP は血管周囲に分布する神経線維に由来すると考えられる²⁰⁾。そして今日では、CGRP の強力な血管拡張作用が *in vivo*⁸⁻¹¹⁾、*in vitro*^{8,9)} のいずれにおいても確認されるに至った。以上のような所見から、CGRP が生体内で血流量や血圧の調節に極めて重要な役割を担っている可能性は十分に推測される。しかし実際には、CGRP の病態生理学的意義の検索は意外に少なく、ことさら高血圧患者での臨床的検討はむしろ稀といわなければならない。そこで本研究では、本態性高血圧症と二次性高血圧症の褐色細胞腫、原発性アルドステロン症を取り上げて対比し、あるいは治療前後の変化を追跡し、それらの成績から高血圧症における CGRP の病態生理学的役割の一端を明らかにしよう

とした。

高血圧患者の90%以上は本態性高血圧症であり、その成因は未だ解明されていない。しかし、血管拡張性物質としての CGRP が仮に欠損ないし欠乏していれば血圧は上昇し、高血圧の一因となる可能性は十分に推測される。この観点から Tang *et al.*²¹⁾ が本態性高血圧患者の血漿 CGRP 値 (2.3 pg/ml) は健常者 (33 pg/ml) に比べ低値であると述べ、Edvinsson *et al.*²²⁾ も重症高血圧症の血漿 CGRP 値 (94 pg/ml) は正常対照群の 132.5 pg/ml より明らかに低いと報告した。一方、血漿 CGRP 濃度は高血圧患者と正常者の間でオーバーラップが多く、両群間で有意差は認めえなかったが、血圧値と血漿 CGRP 濃度の間に有意な正相関が存在したとする Schifter *et al.*²³⁾ の報告もある。次に、高血圧動物における検討では、Tang *et al.*²¹⁾ が、高血圧自然発症ラット (SHR) の血漿 CGRP 値は対照の Wistar-Kyoto rat (WKY) より低いと述べる一方で、Zaidi and Bevis²⁴⁾ は逆に SHR のそれは WKY より高いと報告する。このように、現在までのところ高血圧症における CGRP の役割に関しては、いまだ一定の見解を見ていない。その理由の一つとして、先にあげた諸報告の間にもみられるように、正常者における測定値にすら既に大きな差異が認められ、抽出操作の有無や抗体の特異性など、測定法自体に少なからざる問題が存在したものと考えられた。そこで、当教室では、測定法上における抽出の必要性、抗体特異性の問題点等を十分に検討して、安定した高感度 RIA 法を確立し、正常者、高血圧患者、腎不全患者における基礎的検討成績とあわせ報告した¹²⁾。

本研究ではこの方法¹²⁾を用い、まず各種高血圧疾患の血漿 CGRP の測定を試みた。その結果、本態性高血圧患者の血漿 CGRP 値は正常血圧者のそれに比し有意な高値を示していた。この結果、血管拡張物質である CGRP は、少なくとも本態性高血圧症の発症、維持に成因的には関与せず、むしろ血圧上昇に対する代償機転として働いていると考えられた。しかも、血圧値と血漿 CGRP 値の相関の検討では、血圧高値の例ほど血漿 CGRP 値も高く、Schifter *et al.*²³⁾ の報告同様に、両者の間に有意な正の相関が認められた。この所見は、本態性高血圧症の血漿 CGRP が血圧上昇に対する、代償的、防御の因子として作動している可能性をいっそう強く示唆するものと言えよう。

次に、ジヒドロピリジン系の Ca^{++} 拮抗薬である manidipine を本態性高血圧患者に投与すると、血圧は有意に低下し、同時に血漿 CGRP 値も有意に低下した。

また、交感神経 α_1 -遮断薬の bunazosin の 2 週間投与後にも、有意な降圧と血漿 CGRP 値の低下をみた。一方、細胞内 free Ca^{++} が CGRP の分泌に重要な役割を持つこと²⁵⁾や、CGRP の代謝が Ca^{++} 代謝と血圧調節機構との間に複雑に関与している可能性を示唆する成績²⁶⁾等の報告はあるが、CGRP の分泌調節機転自体はほとんど解明されていない。 Ca^{++} 拮抗薬は、細胞内への電位依存性 Ca チャンネルを介する Ca^{++} 流入を抑制し、心筋収縮力の低下(陰性変力作用)と血管平滑筋の拡張を介して降圧を生ずる薬剤である。一方、bunazosin も α_1 -受容体遮断により細胞内 Ca^{++} の低下を生ずる機転を有している。すなわち、両薬剤とも血圧低下とは別の機転で、細胞内 Ca^{++} 低下を介して、より直接的に CGRP 分泌抑制に作用している可能性も推測される。ただ、細胞内 Ca^{++} の変化が、血漿 CGRP 値の低下の原因機序となりうるか否かについては、さらに今後の検討が必要であり、ここではより以上の考案はなしえない。

次に、褐色細胞腫および原発性アルドステロン症は代表的な二次性高血圧疾患で、前者ではカテコールアミンの過剰放出が生じており、レニン-アンジオテンシン系も促進された状態にある。一方、後者はアルドステロンの分泌過多にともないレニン-アンジオテンシン系は高度に抑制されている疾患である。そこで血漿 CGRP 値を PNE, PRA とあわせて比較検討した結果、両者の血漿 CGRP 値はほとんど等しく、PNE や PRA とは異なり、血漿 CGRP については両者間に全く相違がみられなかった。しかも、両群の血漿 CGRP 値は本態性高血圧症との有意差もなく、3 疾患いずれも正常対照群のそれより有意な高値を示していた。つまり、血漿 CGRP の上昇は高血圧の発症機序のいかにかわらず、血圧高値という病態の代償機転として発動している可能性を窺わせた。

また、原発性アルドステロン症における副腎腫瘍摘除の結果では、血圧の低下に伴い血漿 CGRP 値も有意に低下していた。PRA, PNE および鉱質コルチコイドの動態が明らかに相違する褐色細胞腫の所見とあわせて考えると、少なくとも鉱質コルチコイドが CGRP 分泌刺激の主要因子たりうるとは考え難い。他方、CGRP がレニン分泌を刺激するという報告はいくつか見られる²⁷⁻²⁹⁾。しかし、本研究では PRA の抑制状態にある原発性アルドステロン症で血漿 CGRP 値が高く、副腎腫瘍摘除後に血漿 CGRP 値が低下したにもかかわらず PRA は上昇し、正常化した。このことから、少なくとも本症では CGRP が高アルドステロンによるレニン抑

制を凌駕するほどの強力なレニン分泌刺激作用を有したとは考えがたく、CGRP のレニン分泌に関わる病態生理学的役割は現在のところ不明と言わざるを得ない。

褐色細胞腫に関しては、Mouri *et al.*³⁰⁾ が、9 例の摘出腫瘍組織中 5 例から比較的高濃度の CGRP 様免疫活性を検出したと述べている。本研究にみられた褐色細胞腫患者の血漿 CGRP 上昇にも、腫瘍自体からの CGRP 放出が一部関与していた可能性は否定できない。今回の症例でこの点の検討は残された。

以上、本態性高血圧症および二次性高血圧症(原発性アルドステロン症、褐色細胞腫)では、いずれも血漿 CGRP 値の上昇が認められ、降圧によりこれが低下することから、CGRP 分泌は主として血圧自体の上昇を介する機転によって調節されていると推察された。しかし CGRP の分泌機構そのものはまだ明らかでなく、この機構を明確にするには今後のさらに詳細な検討が望まれる。

5 結 語

高血圧の病因病態上の CGRP の役割を明らかにすべく、本態性高血圧症、原発性アルドステロン症および褐色細胞腫の血漿 CGRP 濃度を各種体液性因子とともに測定し、さらに薬剤および手術治療のこれらに及ぼす効果をあわせて検討し以下の成績を得た。

1. 本態性高血圧患者の血漿 CGRP 値は 30.3 ± 2.3 pg/ml と正常対照者の 18.2 ± 1.1 pg/ml に比し有意に高く、血圧値と血漿 CGRP 値の間には有意な正の相関が認められた。
2. Ca^{++} 拮抗薬、 α_1 -遮断薬を本態性高血圧患者に投与し、投薬前と 2 週間後を比較すると、血圧は有意に低下し、同時に血漿 CGRP 値も正常値へと有意に低下した。
3. 二次性高血圧症である原発性アルドステロン症と褐色細胞腫の血漿 CGRP 値はともに正常対照に比し有意に高値であった。また、血圧値に差のない原発性アルドステロン症、褐色細胞腫および本態性高血圧症の 3 群間では血漿 CGRP 値にも有意差は認められなかった。
4. 原発性アルドステロン症では、副腎腫瘍を摘除すると、血圧の正常化にともない血漿 CGRP 値も有意に低下した。

以上より、高血圧症で認められる血漿 CGRP の上昇は、むしろ血圧上昇に対する代償的、防御的機転として作動していると考えざるをえなかった。また、CGRP の分泌機構にはカテコールアミンやレニンの直接的な

関わりは明らかでなく、むしろ血圧上昇自体を介する何らかの機転が存在するものと考えられたが、この詳細は未だ不明であり今後のより深い検討が必要と思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇篤な御指導、御校閲を頂きました内科学第2講座飯村 攻教授に深謝し、併せて本研究に御協力いただいた教室員各位に感謝致します。

文 献

- Rosenfeld MG, Amara SG, Roos BA, Ong ES, Evans RM. Altered expression of the calcitonin gene associated with RNA polymorphism. *Nature* 1981, 290: 63-65.
- Rosenfeld MG, Mermod J-J, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, Vale WW, Evans RM. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature* 1983, 304: 129-135.
- Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982, 298: 240-244.
- Alam ASMT, Moonga BS, Bevis PJR, Huang CL-H, Zaidi M. Selective antagonism of calcitonin-induced osteoclastic quiescence (Q effect) by human calcitonin gene-related peptide-(Val¹⁸ Phe³⁷). *Biochem Biophys Res Com* 1991, 179: 134-139.
- Lenz HJ. Calcitonin and CGRP inhibit gastrointestinal transit via distinct neuronal pathways. *Am J Physiol* 1988, 254: G920-G924.
- Leighton B, Foot EA, Cooper GGJS, King JM. Calcitonin gene-related peptide-1 (CGRP-1) is a potent regulator of glycogen metabolism in rat skeletal muscle. *FEBS Letters* 1989, 249: 357-361.
- Choi SB, Frontoni S, Rossetti L. Mechanism by which calcitonin gene-related peptide antagonizes insulin action in vivo. *Am J Physiol* 1991, 260: E321-E325.
- Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985, 313: 54-56.
- Tippins JR. CGRP: A novel neuropeptide from the calcitonin gene is the most potent vasodilator known. *J Hypertens* 1986, 4 (Suppl 5): S102-S105.
- DiPette DJ, Schwarzenberger K, Kerr N, Holland OB. Systemic and regional hemodynamic effects of calcitonin gene-related peptide. *Hypertension* 1987, 9 (Suppl 3): 142-146.
- Lappe RW, Todt JA, Wendt RL. Cardiovascular effects of central calcitonin gene-related peptide in conscious rats. *Am J Hypertens* 1988, 1: 47-49.
- 森喜弘, 島本和明, 浦信行. 血漿 Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) の Radioimmunoassay に関する検討とその臨床応用. *札幌医誌* 1990, 59: 461-469.
- Yamatodani A, and Wada H. Automated analysis for plasma epinephrine and norepinephrine by liquid chromatography, including a sample clean-up procedure. *Clin Chem* 1981, 27: 1983-1987.
- Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode A. Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1969, 29: 1349-1355.
- Westermarck P, Wernstedt C, Wilander E, Sletten K. A novel peptide in the calcitonin gene related peptide family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas. *Biochem Biophys Res Com* 1986, 140: 827-831.
- Brain SD, Wimalawansa S, MacIntyre I, Williams TJ. The demonstration of vasodilator activity of pancreatic amylin amide in the rabbit. *Am J Pathol* 1990, 136: 487-490.
- Molina JM, Cooper GJS, Leighton B, Olefsky JM. Induction of insulin resistance in vivo by amylin and calcitonin gene-related peptide. *Diabetes* 1990, 39: 260-265.
- Morris HR, Panico M, Etienne T, Tippins J, Girgis SI, MacIntyre I. Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1984, 308: 746-748.
- Zaidi M, Bevis PJR, Girgis SI, Lynch C, Stevenson JC, MacIntyre I. Circulating CGRP comes from the perivascular nerves. *Eur J Pharmacol* 1985, 117: 283-284.
- Williams G, Cardoso H, Ball JA, Mulderry PK, Cooke E, Bloom SR. Potent and comparable vasodilator actions of A- and B-calcitonin-gene-related peptides on the superficial subcuta-

- neous vasculature of man. Clin Sci 1988, 75: 309-313.
21. Tang J, Xu D, Yuan QX, Meng ZH, Chen FR, Chen MZ, Liu GZ, Liu LS, Zang ZK. Calcitonin gene-related peptide in the pathogenesis and treatment of hypertension. Chin Med J 1989, 102: 897-901.
22. Edvinsson L, Ekman R, Thulin T. Circulating perivascular dilatory neuropeptides in hypertension. J Hypertens 1989, 7 (Suppl 6): S194-S195.
23. Schifter S, Krusell LR, Sehested J. Normal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in mild to moderate essential hypertension. Am J Hypertens 1991, 4: 565-569.
24. Zaidi M, Bevis PJR. Enhanced circulating levels of neurally derived calcitonin gene related peptide in spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Res 1991, 25: 125-128.
25. Haller-Brem S, Muff R, Petermann JB, Born W, Roos BA, Fischer JA. Role of cytosolic free calcium concentration in the secretion of calcitonin gene-related peptide and calcitonin from medullary thyroid carcinoma cells. Endocrinology 1987, 121: 1272-1277.
26. Bukoski RD, Kremer D. Calcium-regulating hormones in hypertension: vascular actions. Am J Clin Nutr 1991, 54: 220S-226S.
27. Kurtz A, Muff R, Born W, Lundberg JM, Millberg B-I, Gnädinger MP, Uehlinger DE, Weidmann P, Hökfelt T, Fischer JA. Calcitonin gene-related peptide is a stimulator of renin secretion. J Clin Invest 1988, 82: 538-543.
28. Fisher LA, Kikkawa DO, Rivier JE, Amara SG, Evans RM, Rosenfeld MG, Vale WW, Brown MR. Stimulation of noradrenergic sympathetic outflow by calcitonin gene-related peptide. Nature 1983, 305: 534-536.
29. 柏原秀行. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) の血行動態とレニン分泌に対する影響—特に種々の昇圧物質との相互作用について. 埼玉医誌 1989, 16: 315-327.
30. Mouri T, Takahashi K, Sone M, Murakami O, Ohneda M, Itoi K, Imai Y, Yoshinaga K, Sasano N. Calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivities in pheochromocytomas. Peptides 1989, 10: 201-204.

別刷請求先

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部内科学第2講座 山内一暎